

18. W 2189-02

OILY MAIN DRUG PREPARATION COMPOSITION**Publication number:** JP56007713**Publication date:** 1981-01-27**Inventor:** TAKEO KIMIHIKO; HIRANO TOUICHIROU; SATOU FUMIHIKO**Applicant:** ASAHI CHEMICAL IND**Classification:****- international:** A61K9/16; A61K9/20; A61K47/00; A61K9/16;
A61K9/20; A61K47/00; (IPC1-7): A61K9/16; A61K9/20;
A61K47/00**- european:****Application number:** JP19790081445 19790629**Priority number(s):** JP19790081445 19790629**Report a data error here****Abstract of JP56007713**

PURPOSE: The titled composition, having improved disintegration, extrudability and stability, and comprising an oil absorbing carrier obtained from starch and/or grain flour, an oily drug constituent and a diluent as main components. **CONSTITUTION:** An oily main drug preparation composition comprising (A) 5- 50wt% an oil absorbing carrier having a bulk specific gravity of 0.06-0.2g/cc, a gelatinization degree $\geq 70\%$, a moisture content $\leq 10\%$ and an oil absorption number of 3 times or more, obtained from starch and/or grain flour, e.g. wheat or potato starch, (B) 1-25wt% an oily drug constituent, e.g. an oil-soluble vitamin such as vitamimA or E, and (C) 5wt% or more a diluent, e.g. crystalline cellulose, lactose or starch, in the solid form of a tablet, powder, granule, or capsule. An additive, e.g. a binder such as methyl cellulose, a distinegrator such as carboxymethyl cellulose, a lubricant or a specific gravity adjustor such as BaSO₄, may be used in any combination.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56-7713

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/16
9/20
47/00

識別記号

府内整理番号
7057-4C
7057-4C
7057-4C

④公開 昭和56年(1981)1月27日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑩ 油状主薬製剤組成物

⑪特 願 昭54-81445
 ⑫出 願 昭54(1979)6月29日
 ⑬発明者 竹尾公彦
 延岡市旭町6丁目4100番地旭化
 成工業株式会社内
 ⑭発明者 平野東一郎

⑪発明者 佐藤文彦
 延岡市旭町6丁目4100番地旭化
 成工業株式会社内
 ⑫出願人 旭化成工業株式会社
 大阪市北区堂島浜1丁目2番6
 号

延岡市旭町6丁目4100番地旭化
成工業株式会社内

明細書

1.発明の名称

油状主薬製剤組成物

2.特許請求の範囲

1. 粉類および/又は穀粉類を原料として得られる、當比重0.06~0.28/cc、アルブミン化度70%以上、水分含量10%以下、吸油能力3倍以上の吸油性担体と、油状の薬効成分と賦形剤を主成分とすることを特徴とする油状主薬製剤組成物
2. 吸油性担体が5~50重量%、油状の薬効成分が1~25重量%であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の油状主薬製剤組成物
3. 賦形剤が、結晶セルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の油状主薬製剤組成物

3.発明の詳細な説明

本発明は、油状の薬効成分を、特殊な吸油性粉粒体に吸着保持せしめてなる賦形剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固体製剤組成物に関するものであ

る。

従来、油状の薬効成分(以下主薬といふ)を固体製剤化するには、シリカアエロゲル、メタケイ酸アルミニン酸マグネシウム等の吸油性多孔質体に吸着させ、賦形剤、結合剤、崩壊剤を加えて顆粒化したり、圧縮成形して錠剤にしていた。

これらの吸油性多孔質体は吸油能力に優れ、かつ成形機能が優れているので比較的容易に油状主薬の固体製剤を可能にしたが、それ自体が無機質でありかつ制酸効果を有するが故に、例えば主薬の安定性を損つて分解劣化を生ぜしめたり、制酸効果を目的としない製剤ではその使用量が制約されるという問題があつた。

更に、無機質の吸油性多孔質体を多用すると、顆粒の押出機スクリュー、打綱機の臼、杵の磨耗が激しく、製造設備のメインテナンスに苦労するという製造上の問題があつた。

以上の諸問題を解決するためには、化学的に不活性な有機質の多孔質体を用いて固体製剤すればよいのであるが、有機質で大なる吸油能を有し、

かつ固体製剤に応用したとき、良好な成形性、崩壊性および押出性を与える性質を有している吸油性粗体は殆ど存在しなかつた。

本発明は、油状主薬製剤用の吸油性粗体として上記の状況にかんがみ、有機質吸油性粗体について鋭意研究の結果開発された新規な粉体を含む製剤組成物である。すなわち、本発明は、澱粉類および/又は穀粉類を圧力をかけて押出し、次いで乾燥し、微粉砕して得られた粉粒体であつて、グルコアミラーゼ法によつて測定されるロ化度が少くとも70%以上、水分10%以下、嵩比重0.06~2.0g/cm³、吸油能力3倍以上の吸油性粗体と、油状主薬と賦形剤とを主成分とする油状主薬製剤組成物である。

本発明の吸油性粗体の原料である澱粉および/又は穀粉類とは、小麦澱粉、馬鈴薯澱粉、トウモロコシ澱粉、米澱粉、タピオカ澱粉等及びその化学的、物理的処理物；小麦粉、米粉、ソルガム粉、コーンフラワー、ソバ粉、ライ麦粉等を指す。これらは単独もしくは組合わせて使用できるが、固

- 3 -

形製剤といふ立場上、精製、漂白され、異物の少ないものがより好ましい。

吸油性粗体の製造は、上記澱粉および/又は穀粉類を15~20%の水分含量となるよう調湿し、押出温度180~250°C、押出圧力10~3.0kg/cm²でダイスの孔よりペレット状に押出す。この際、前記押出条件がこれらの範囲外では水分含量を上記のようにしても、本発明の目的に合致する吸油性粗体は製造されない。また押出しに際して、澱粉および/又は穀粉類に対して潤滑剤を0.1~5.0%加えて押出し改善を行なうのは自由である。押し出されたペレットは、必要に応じて粗粉砕し、次いで水分含量を10%以下に乾燥して微粉砕する。微粉砕後の粒度は24メッシュ全通、好ましくは32メッシュ全通、さらに好ましくは60メッシュ篩を少くとも90%以上が通過するよう粒度に篩分けあるいは分级する。

かくして得られた吸油性粉粒体は、嵩比重0.06~0.2g/cm³、アルフター化度70%以上、水分含量10%以下、吸油能力3倍以上(吸油性粉粒

- 4 -

体1gあたり3粒以上；但しJIS K-5101標準試験法による)といふ物理的粉体特性を有する。

上記吸油性粗体は、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等の固体製剤に応用できる。錠剤の製造方法には、直接圧縮法と顆粒圧縮法とがあるが、本発明組成物はいずれの方法にも応用され、油状主薬製剤を可能にする。但し前者の直接圧縮法の場合、予め油状主薬を吸油性粗体に吸着保持させておくことが必要である。顆粒を製造し、それを圧縮成形することによつて錠剤を製造する顆粒圧縮法を利用する場合は、吸油性粗体に予め油状主薬を吸着保持させた後他の成分と混合・造粒するか、吸油性粗体とその他の成分を予め混合しておき、次いで油状主薬を加えて練合し、常法により造粒することにより得られた顆粒を、必要あれば乾燥した後成形する。成形方法は常法通り行ない得る。

顆粒剤、細粒剤については、油状主薬を、吸油性粗体単独もしくは吸油性粗体とその他の成分との混合物に加えて吸着保持させ、必要により造粒すれば得られる。造粒法には、破碎造粒、押出造

粒、流動造粒、転動造粒、混合造粒等の方法があるが、いずれの方法も利用できる。

カプセル剤は、顆粒充填あるいは粉末充填によつて得られるが、顆粒充填方式では、上述した顆粒剤あるいは細粒剤用顆粒が、また粉末充填方式では、直接圧縮法の場合と同様、油状主薬を予め吸着保持した吸油性粗体が利用できる。

上記吸油性粗体は、油状主薬製剤組成物中に5~50重量%添加使用される。吸油性粗体の添加量は処方しようとする油状主薬の量とも関係するが5~50重量%添加され、このとき油状主薬を1~25重量%を包含できる。もちろん添加される油状主薬の性状により吸着保持され、固体製剤化できる油状主薬の量は若干変動するが、サラサラした低粘性の主薬の場合1~20重量%、粘調な粘性を有し、流动性の乏しい主薬の場合3~25重量%が一応の目安となる。

吸油性粗体が5重量%未満では油状主薬製剤を1%以上保持せざることが困難であり、例えば圧縮成形時に油が漏み出てキャッピングを起とした

- 5 -

- 6 -

り、錠剤硬度が全く得られなかつたり、顆粒化しようとしても顆粒が合一してしまつたりする。

吸油性担体を50重量%以上添加すること自体は、油状主薬を吸着担持するという観点からは何ら問題ないが、50重量%を越して添加すると、混合粉体の嵩が高くなり、顆粒化や、圧縮成形が困難となるし、カプセル化しようにも嵩が高すぎて好ましくない場合が多い。従つて、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形製剤にあつては上記吸油性担体の添加量の上限は50重量%、好ましくは40重量%とするのがよい。

本発明でいう油状主薬とは、例えば、ビタミンA、ビタミンE等の油溶性ビタミン類；アスピリンとオイロニン等の共融混合物；ハツカ油、ウイキヨウ油、レモン油等の植物精油；シリコン油などの、常温で液状、油状のものをいう。これらの油状主薬は、そのまま、もしくはアルコール、エーテル等の適当な溶媒で稀釈して、吸油性担体、もしくは吸油性担体を含む製剤組成物中に添加して吸着担持させるのがよい。

- 7 -

チ・ナトリウム、ヒドロキシプロピルスターーチ等のスターーチ誘導体； α -スターーチ等がある。これらはいずれも水あるいはエタノール、メタノール等の水性媒体に可溶な高分子類であるが、いずれも使用する場合は1～1.2重量%の範囲で、粉末のまま、あるいは水あるいは水性媒体に溶かして加えられる。

上記崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（賦形剤と兼用）、架橋されたカルボキシメチルセルロース・ナトリウム、イオン交換樹脂、コーンスターーチ等がある。

また比重調整剤としては、嵩比重の小さな本発明のような吸油性担体を用いかつ水に漏れず水よりも比重が小さな主薬を使用することに伴う弊害、即ち錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤が胃液（崩壊液）に漏れずなかなか液中に沈まないという欠点を解消するために加えられる。この比重調整剤としては、真比重が2より大な無機質粉類、例えば硫酸バリウム、二酸化ケイ素、シリカアル

本発明でいう賦形剤とは、結晶セルロース、乳糖、穀粉、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、白糖、マンニット、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等それ自体不活性で增量効果、賦形効果を有するものを言いこれらは単独もしくは組合せて使用できる。これらの賦形剤中では結晶セルロースが、崩壊補助作用、成形機能を有しているという理由で好ましく、5重量%以上、好ましくは10～30重量%使用すると特に良好な固形製剤を得ることができる。もちろん本発明においては賦形剤添加量は自由に調節できる。

本発明の組成物には結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、酸化防心剤、界面活性剤、流動化剤、比重調整剤等の他の添加剤を自由に組合せて使用できる。

上記結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム等のセルロース誘導体；ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン等のビニル誘導体；カルボキシメチルスター

- 8 -

ミナ、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム等がある。

本発明で得られる油状主薬組成物は、該組成物中の吸油性担体の崩壊速度はそれ程大きくなりが溶解型の崩壊パターンを与える崩壊作用をもたらしたり、押出し性を改良して良好な顆粒を与えていたり、得られた錠剤、顆粒剤等の固形製剤からの絶時の油の漏出を防止するという特長の他に、主薬の安定性を損なう恐れがないという点で従来使用されてきた無機質系の吸着担体による固形製剤よりも優れている。

尚、本発明によつて得られた錠剤、顆粒剤をフィルムコーティングしたり、錠剤を糖衣化するのは自由である。

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

実施例 1

コーンスターーチを蒸気にて水分含量18%になるよう調湿した。次にこのコーンスターーチをペレル長さ532ロ/ロ、直径90ロ/ロのエクストルーダーに投入し、ダイス部分の温度200℃、圧

- 9 -

- 10 -

力 11 kg/cm^2 の条件下でダイス孔より連続的に押し出し、次いでカッターで切断後、通風乾燥により水分含量 1.0% 以下に乾燥し、さらに高速度粉碎機により粉碎し、これを 3.2 メッシュの篩で篩分けし、α 化したコーンスターを得た。

次に上記の製造方法により得たコーンスターの物理性等を測定した。その測定結果は次表の通りである。なお、比較対照のため、何も処理しないコーンスターを対照例とし、またコーンスターをエクストルーダー処理するに際し、水分含量を 3.0%、ダイス部分の温度 150°C 、圧力 50 kg/cm^2 の条件の外は全て上記実施例と同様に処理したコーンスターを比較例とし、その物理性等を測定した。

表 - 1

	本発明により得たコーンスター	対照例	比較例
見掛比重	0.065	0.70	0.57
吸油性	9.3	0.8	0.6
α 化度	100%	0	100%
流動性	7.5% まであり	5% まであり	20% まであり

-11-

-12-

(注) ① 見掛け比重：一定容積中に粉粒体を充填した場合の水に対する重量比。

② 吸油性：(JIS K-5101 の試験法により滴下し、ヘラにてよく混合し、可塑性が消滅する時点の油の量 (cc) で表わした。

③ α 化度：グリコアミラーゼ法による。

④ 流動性：試料一定量に対しサラダ油を一定率加えた場合の流動性を官能的に判定した。

上記の表から、本発明により得た澱粉は吸油性の極めて優れたものであることがわかる。

実施例 2

実施例 1 で得た吸油性粗体 (コーンスター) を用いて表 - 2 の処方で顆粒剤を作製した。

(以下余白)

表 - 2

16	ビタミン E (アセテート) (重量%)	吸油性粗体 (重量%)	乳糖 (重量%)	PVP* (重量%)	ステアリン酸 マグネシウム (重量%)
1	1	3	90	5	1
2	1	5	88	5	1
3	15	30	49	5	1
4	20	30	44	5	1
5	25	50	19	5	1
6	30	50	14	5	1

* ポリビニルピロリドン (E-90)

16. 16.6 は比較例を示す。

顆粒剤の作製方法は次の通りである。主薬を除く表 - 2 の粉体を十分混合し、スピードミーダーまで攪拌しながら主薬を加え吸油性粗体させた後、エタノール (80%) 水溶液を加え、溝式造粒を行ない、次いでたて型押出機 (スクリーン孔径 0.5 mm) にて押出した後、 $40^\circ\text{C} \times 6$ 時間熱風乾燥機にて乾燥させ、水分含量 1.5 ~ 2.2% の乾燥顆粒を得る。こうして得られた顆粒の物性測定を

行つた。その結果を表 - 3 に示す。

表 - 3

16	押出し工程 での押出し性 (純水, 37°C)	崩壊性	経時変化 (室温) 1ヶ月	経時変化 (室温) 6ヶ月
1	発熱	15 分	変化なし	油渗出・合一
2	滑らか	10	・	変化なし
3	・	4	・	・
4	・	6	・	・
5	・	5	・	・
6	若干油が渗出	13	若干油渗出	油渗出・合一

実施例 3

実施例 2 表 - 3 の No. 3 の顆粒 24.0 g に、結晶セルロース 5.7 g、タルク 3 g を加え粉体混合し、菊水製作所製 RT-89 型ロータリー打錠機 (8 mm 直径: 平面) にて圧縮成形した。その評価結果を表 - 4 に示す。

(以下余白)

-13-

-14-

表 - 4

評価項目	結果
錠剤重量	180 mg
錠剤重量 ベラツキ	2.0 g
崩壊度 (37°C, 水)	5 分
硬度 (エルクエツカ法)	4 kg
経時変化 (40°C × 30日)	変化なし

実施例 4

ビタミン A 油 1.5 部、実施例 1 の吸油性担体 1.0 部、結晶セルロース (旭化成工業(株)製 PB-102) 2.5 部ポリビニルピロリドン (K-90) 1.0 部、乳糖/コーンスターク ($\frac{1}{2}$) 3.6 部、タルク 3 部、ステアリン酸マグネシウム 1 部をスピードミーダー中で均一混合した後、エタノールを適当量加え、フラッシュ・ミル (スクリーン孔径 5 mm, 1500 rpm) にて破碎造粒を行ない、40°C × 6 hr 乾燥して後、24 メッシュ篩で篩分けし、菊水製作所製 RT-822 型ロータリー打錠機 (8 mmφ 12, 錠剤重量 185 mg) にて圧縮成

持開昭 56-7713 (5)
形した。

得られた錠剤硬度は 3 kg と十分実用的であり、崩壊時間も 8 分と速かであり、経時変化も皆無であつた。

尚、上記錠剤は常法通りの手順によつてフィルムコーティング、糖衣を行なつたところ、満足できるフィルム錠および糖衣錠が得られた。

特許出願人 旭化成工業株式会社